

Synthetic Study of Ustiloxin D

| | |
|--------|---|
| 著者 | 原田 修治 |
| number | 55 |
| 学位授与機関 | Tohoku University |
| 学位授与番号 | 理博第2700号 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/56902 |

| | |
|-----------|---|
| 氏名・（本籍） | はら だ しゅう じ 原 田 修 治 |
| 学 位 の 種 類 | 博 士（理 学） |
| 学 位 記 番 号 | 理博第 2 7 0 0 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 24 年 3 月 27 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 研究科，専攻 | 東北大学大学院理学研究科（博士課程）化学専攻 |
| 学位論文題目 | Synthetic Study of Ustiloxin D (ウスチロキシシン D の合成研究) |
| 論文審査委員 | (主査) 教 授 平 間 正 博 教 授 磯 部 寛 之 教 授 岩 本 武 明 准教授 佐 藤 格 |

論 文 目 次

Chapter 1. Introduction

Chapter 2. *O*-Arylation of Tertiary Alcohols

Chapter 3. Attempts Aimed at the Synthesis of a Key Fragment of Ustiloxin D

Chapter 4. Synthetic Study on Ustiloxin D via Directed *O*-Arylation of β -Hydroxyisoleucine

Chapter 5. Conclusion

論 文 内 容 要 旨

第 1 章 序論

ウスチロキシシン類は、イネコウジ病菌の *ustilaginoidea virens* からウスチロキシシン A が単離、構造決定され、現在までに A-F までの類縁体が発見されている。チューブリンに作用して細胞の有糸分裂阻害活性を示すことが知られており、将来的に抗ガン剤や抗真菌薬、駆虫薬として期待される。キラルな 3 級アルキル基と芳香環との間にエーテル結合を持ち、それを含む 13 員環の環状ペプチド構造をとる。合成化学的にも非常に興味深い化合物で、いくつかのグループにより合成研究および生理活性についての研究が行われている。私はその合成に向け、まずアリアルエーテル形成法を確立し、これを用いて 4 の合成を検討した。

第 2 章 第 3 級アルコールの *O*-アリアル化

効率的にウスチロキシシン類およびその類縁体合成を視野にいれ、バートン、向山らによって報告されて

いるフェニルビスマス試薬による *O*-フェニル化に注目し、電子豊富なアリールビスマスによる 3 級アルコールの *O*-アリール化を検討した。 α -ヒドロキシエステル **7** に対し、様々なアリール基を持つアリールビスマス(V)ジアセテート **6** を触媒量の酢酸銅とアミン存在下で反応させたところ、対応するアリールエーテル **8** を合成できた。さらに、より効率の良いアリール化を目的として安定で扱い容易な 3 価のビスマス試薬 **9** をアリール化剤とし、系中で酸化しながらエーテル化する手法を開発した。1.5 モル当量の 3 価のアリールビスマス **9** と 1.9 当量の $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ により収率よくアリールエーテル **8'** を得ることが可能になった。

第 3 章 ウスチロキシシン D の鍵中間体の合成に向けた試み

エーテル結合に対しオルト位に位置する酸素官能基はエーテル形成後に導入する必要がある。そこで位置選択的な酸素官能基化を検討した。酸化反応を検討した結果、TES エーテル **11** に対して $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ を作用させるとパラ選択的に反応が進行し目的とする **12** を得ることができた。さらにイソロイシン部の変換を試みたが、**14** を得ることはできなかった。

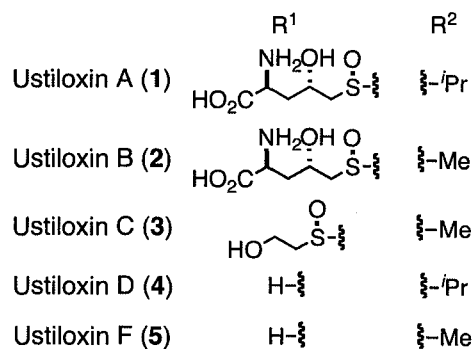
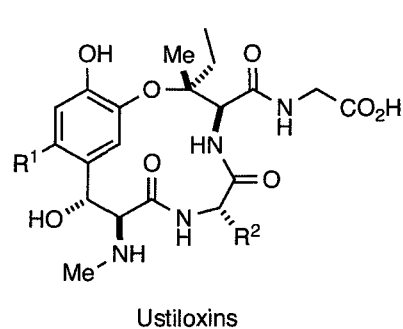
第 4 章 β -ヒドロキシイソロイシンの直接的 *O*-アリール化によるウスチロキシシン D の合成研究

一方でイソロイシン誘導体 **15** を合成し、これに対してアリールビスマス **6'** を用いて *O*-アリール化を行ったところ、目的のアリールエーテル **16** が得られた。先と同様にして芳香環の位置選択的な酸化を行い、ジヒドロキノンへと変換した。続いてフェノールをそれぞれ選択的に保護して鍵中間体である **17** を合成できた。現在、ここから増炭反応を行い、順次アミノ酸を導入することで全合成を行う予定である。

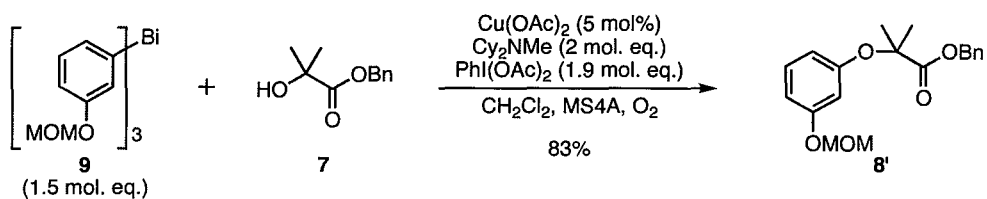
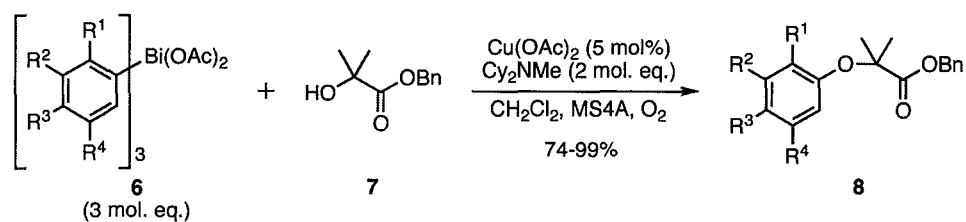
第 5 章 結論

私は、(1)第 3 級アルコールに対して種々のビスマス試薬による温和な条件下での *O*-アリール化を実現した。(2)フェノールの TES エーテルに対して $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ によるパラ選択的な酸化反応を行うことができた。(3) β -ヒドロキシイソロイシンに対する直接的な *O*-アリール化に続く、芳香環の官能基化によりウスチロキシシン D の鍵中間体を合成することができた。

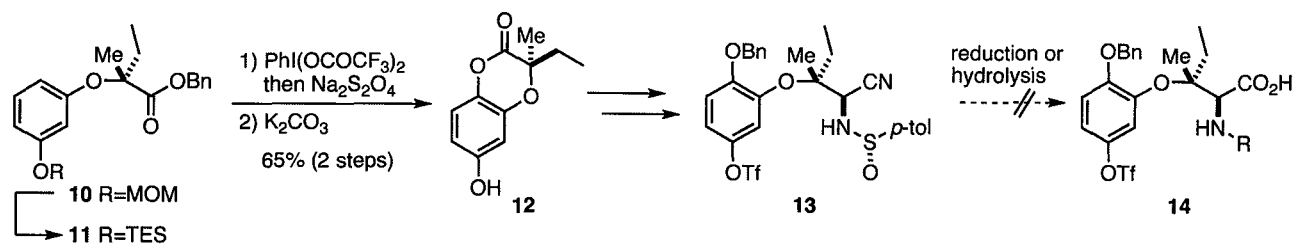
Chapter 1.



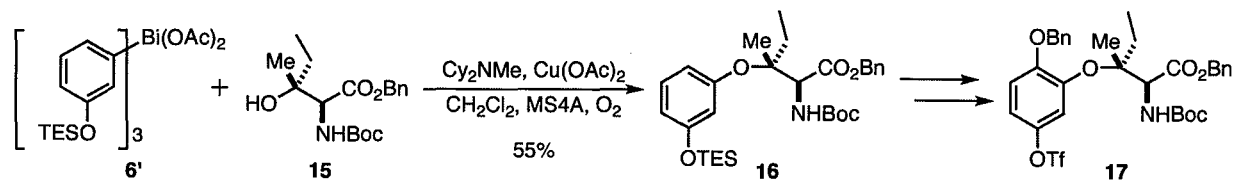
Chapter 2.



Chapter 3.



Chapter 4.



論文審査の結果の要旨

原田修治の論文は、ウスチロキシシン D の合成研究に関する五章からなる。ウスチロキシシン類は、イネコウジ病菌代謝産物から単離、構造決定され、キラルな 3 級アルキル基と芳香環との間にエーテル結合を有する 13 員環状ペプチドである。チューブリンに作用し、細胞の有糸分裂阻害活性を有する。従って、抗ガン剤や抗真菌薬、駆虫薬として期待される。バンコマイシンに代表されるアリールエーテル系環状ペプチド生理活性天然物は自然界に数多く存在している。したがって、このようなアリールエーテル構築法の開発は、有機合成化学上、重要な課題の一つである。著者は、効率的なアリールエーテル構築法を開発して、ウスチロキシシン D の合成研究を展開した。この成果は、有機合成化学に貢献する大きな成果である。

第一章では、ウスチロキシシン類の特徴と本研究を概説した。

第二章では、電子豊富なアリールビスマス試薬による 3 級アルコールの *O*-アリール化を検討した。安定な 3 価のビスマス試薬をアリール化剤として、系中で酸化しながらエーテル化する手法も開発した。

第三章では、ウスチロキシシン D 全合成中間体として想定した化合物の合成をさまざまに検討した。しかし、当初の合成計画は多くの問題を含み、遂行不可能であると判断した。

第四章では、合成計画を変更し、直接 β -ヒドロキシイソロイシンを *O*-アリール化すべく検討し、成功した。この方法を利用すれば、ウスチロキシシン D 全合成が達成できる。

第五章では、著者の研究成果を総括した。

以上、本研究は、有機合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。従って、原田修治提出の論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。